

**Situación actual de la resistencia bacteriana**

**Current situation of the bacterial resistance**

**MsC. Moisés Morejón García <sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Especialista de II Grado en Medicina Interna. Máster en Enfermedades Infecciosas. Profesor Auxiliar. Presidente APUA-Cuba y Miembro de la Asociación Panamericana de Infectología. Hospital Universitario "Comandante Manuel Fajardo", La Habana, Cuba.

La Habana, 18 de marzo de 2011

A: Dr.C. José Arturo de Dios Lorente  
Editor Académico de la revista MEDISAN

Estimado doctor:

Con la aparición de una segunda **era de oro** de los antimicrobianos en la década de 1980, encabezados por las cefalosporinas de tercera generación, los carbapenémicos, los monobactámicos y las fluorquinolonas, muchos científicos llegaron a declarar que la lucha contra las enfermedades infecciosas había sido ganada; sin embargo, 30 años después, la situación de la infectología en el planeta es cada vez más preocupante, pues continúan siendo los procesos infecciosos la principal causa de muerte a escala mundial.

Dos factores, entre tantos, han sido determinantes en este fenómeno: las enfermedades emergentes y reemergentes y el aumento desmedido de la resistencia bacteriana a los antimicrobianos, incluidos los más recientes. <sup>1</sup>

Entre los múltiples mecanismos que han repercutido sobre esto último, sobresalen la evolución sufrida por las betalactamasas y las mutaciones experimentadas por las proteínas transportadoras de penicilinas, puesto que ambas acciones han ido inactivando los betalactámicos y antimicrobianos más utilizados, tanto en portadores de sepsis extrahospitalaria como en la asociada a los cuidados médicos.

Lejos estaría de pensar Edward Penley Abraham -- cuando describió las primeras penicilinasas -- que las betalactamasas llegarían a tener el alcance actual, capaz de inactivar incluso las cefalosporinas de la cuarta generación, <sup>2</sup> puesto que las de la tercera siempre fueron utilizadas exitosamente contra las infecciones provocadas por gérmenes productores de dichas enzimas; sin embargo, en 1983, un grupo de investigadores alemanes informó la aparición de una betalactamasa en una cepa de *Klebsiella ozaenae*, con propiedades suficientes para inactivar a todas las cefalosporinas

de tercera generación (ceftriaxona, cefotaxima, ceftazidima) y los monobactámicos (aztreonam), a la cual denominaron *betalactamasa de espectro extendido* (BLEE) y de la que se conocen actualmente más de 200 tipos.

Un determinado porcentaje de estas cepas -- que además se han ido diseminando por todo el orbe -- puede ser eliminado con cefalosporinas de cuarta generación (cefepime, cefpiroma), betalactámicos asociados a inhibidores de betalactamasas (amoxicilina/ácido clavulánico o sulbactam, ampicilín/sulbactam, ticarcilina/ácido clavulánico y piperacilina/tazobactam) y cefamicinas (cefoxitina, cefotetán); pero contra sepsis graves ocasionadas por estas especies generadoras de BLEE, se recomienda prescribir carbapenémicos (imipenem, meropenem, ertapenem, doripenem).<sup>3,4</sup>

En 2008, el hallazgo de cepas de enterobacterias productoras de enzimas que podían resistirse a los carbapenémicos, despertó una gran preocupación, teniendo en cuenta que esos son los antimicrobianos idóneos para combatir infecciones y gérmenes multirresistentes.

De hecho, estas metaloenzimas -- identificadas preliminarmente como carbapenemasas o metalobetalactamasas (MBL) en el Reino Unido y Suiza en pacientes que provenían de la India, de donde se derivó su nombre de Nueva Delhi metaloenzima (NDM) -- se propagaron tan rápidamente por numerosos países europeos en apenas un bienio (2008-2010), que en ese tiempo se notificaron 77 casos en 13 naciones. Entre otras metaloenzimas encontradas figuran: *Klebsiella pneumoniae carbapenemas* (KPC), *Verona integron metalobetalactamasa* (VIM) y *Oxacillinase-type betalactamase* (OXA-48).<sup>5,6</sup>

Aquí la situación se torna mucho más compleja, porque hoy existe incertidumbre en cuanto a la terapéutica efectiva contra dichas cepas. Según los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) de Atlanta, el grupo ESKAPE: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella species*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Enterobacter species*, está causando las 2/3 partes de todas las sepsis asociadas a cuidados médicos; pero en opinión propia, la *Escherichia coli* completaría el tercio restante, pues esta última y la *Klebsiella pneumoniae* son las máximas "fabricantes" de betalactamasa de espectro extendido.<sup>7</sup>

En los últimos años, el escaso desarrollo de nuevos antimicrobianos efectivos contra gérmenes gramnegativos ha obligado a la comunidad científica a retomar el uso de antibióticos de la década del 40, entre ellos polimixina B y colistina;<sup>8</sup> pero el cuadro es bastante complejo y alarmante en ese sentido, pues todo parece indicar -- según declaraciones al respecto -- que no se dispondrá de otras sustancias de este tipo en el próximo decenio, salvo de las patentadas y conocidas hasta ahora.

Los microorganismos grampositivos, específicamente los 2 que encabezan el grupo ESKAPE (*Enterococcus faecium* y *Staphylococcus aureus*), colman la complejidad de la situación infectológica mundial. La primera comunicación sobre cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilín (MRSA), realizada por Mary Baber en Reino Unido en 1961, no tuvo gran repercusión; sin embargo, en estos momentos se han adueñado del medio hospitalario y más recientemente de la comunidad. A la proteína transportadora de penicilina alterada (PBP2a) con baja afinidad a los betalactámicos, mediada por el gen *mecA*, se atribuye esa resistencia, que determina la pérdida de sensibilidad no solo a meticilina, sino también a la totalidad de los betalactámicos (cefalosporinas, carbapenémicos e incluso a la combinación de betalactámico/inhibidor de betalactamasas).

Este gen *mecA*, que se ubica en una isla cromosómica denominada *cromosoma en casete estafilocócico* (SCC *mec*) y se asocia frecuentemente con genes adicionales de resistencia a otras familias de antimicrobianos, aminoglucósidos, fluorquinolonas, macrólidos, lincosamidas, rifampicinas y otros, deja al médico con escasas opciones terapéuticas, entre las cuales sobresalen los glicopéptidos (vancomicina, teicoplanina) como indicación específica.

El incremento progresivo de las cepas MRSA constituye un problema sanitario de primer orden, sobre todo en las unidades de cuidados intensivos (UCI); y muestra de ello es que en estos servicios en Estados Unidos de Norteamérica, hasta 70 % de las aisladas son de esa naturaleza.

La aparición de las llamadas cepas MRSA comunitarias en la década del 90, cuyas características se diferenciaban de las hospitalarias tanto en lo molecular, genético y epidemiológico como en lo concerniente a manifestaciones clínicas y resistencia antibiótica, trajo consigo otra gran problemática, pues los principales grupos de riesgo eran los niños y adolescentes, quienes llegaron a representar una mortalidad de 30 %. Sencillas lesiones cutáneas pueden evolucionar en 48 horas hacia cuadros pulmonares graves por neumonía necrosante, provocada por una enzima (leucocidina de Pantón Valentine) altamente dermonecrótica, que destruye los leucocitos y necrosa el parénquima pulmonar. Al igual que las cepas hospitalarias, resiste la acción de todos los betalactámicos; pero a diferencia de estas, son efectivos, además de los glicopéptidos: clindamicina, doxiciclina, minociclina y sulfapirín (esta última como opción más factible).<sup>9</sup>

Según estadísticas sanitarias anuales, el MRSA causa la muerte de más de 25 000 pacientes en Europa y 19 000 en Estados Unidos de Norteamérica; al respecto, los CDC dieron a conocer que en el 2005 fue más letal que el sida.<sup>9</sup>

Acerca de la cepa de *S. aureus*, la primera hallada en Japón (1996) con sensibilidad intermedia a glicopéptidos (GISA) y otra aislada en los CDC de Atlanta (julio de 2002), completamente resistente a la vancomicina (VRSA), han ensombrecido aún más el panorama infeccioso en el planeta; sin embargo, la ventaja actual en Cuba es que no se ha encontrado este tipo de bacteria anaerobia, lo cual obliga al uso cada vez más científico y racional del citado antibiótico glucopéptido.

Independientemente de que 90 % de las sepsis por enterococos se atribuye al *Enterococcus faecalis*, otro porcentaje igual de resistencia corresponde al *Enterococcus faecium*; por tanto, el tratamiento indicado se basa en la combinación de penicilina (ampicilina) con aminoglucósidos. Se ha publicado que algunos enterococos son resistentes a la ampicilina, presumiblemente debido a modificaciones en las PBP o a la producción de betalactamasas, lo cual impone la utilización de vancomicina; acerca de esta última cabe decir que los cocos grampositivos resistentes a sus efectos (ERV) -- o más genéricamente a glucopéptidos --, se aislaron primero en Europa en 1986 y poco después en Estados Unidos de Norteamérica, donde actualmente devienen un grave problema de salud, puesto que se observan en 25-30 % de las cepas analizadas.<sup>10</sup>

Esta resistencia ocurre porque se trastorna el sitio de acción, de modo que para proceder con éxito, los glicopéptidos se ligan a la porción terminal del peptidoglicano de la pared bacteriana de los gérmenes grampositivos, pues las cepas resistentes alteran los últimos

aminoácidos de esta molécula y evitan que los mencionados péptidos, al unirse, ejerzan su efecto antimicrobiano.

De cualquier manera, según estudios nacionales y foráneos,<sup>10</sup> las cepas de enterococos resistentes a la vancomicina, tanto en Cuba como Latinoamérica, no sobrepasan 3 %; otra fuerte razón para promover el uso adecuado de ese antibiótico.

En consecuencia, urge aplicar todas las medidas, programas e iniciativas para utilizar más científica y racionalmente los antimicrobianos, conociendo que su empleo indiscriminado es la piedra angular del fenómeno.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mesa G, Rodríguez I, Teja J. Las enfermedades emergentes y reemergentes: un problema de salud en las Américas. *Rev Panam Salud Públ* 2004; 15(4):285-6.
2. Barcelona L, Marin M, Stamboulian D. Betalactámicos con inhibidores de betalactamasas: amoxicilina-sulbactam. *Medicina (Buenos Aires)* 2008;68(1):65-74. <[http://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S0025-76802008000100012&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S0025-76802008000100012&script=sci_arttext)>[consulta: 21 marzo 2011].
3. Sánchez Artola B. Betalactamasas de espectro extendido (BLEE). *Rev Electr Med Intens* 2004; 4(8). <[http://www.uninet.edu/remi/2004/08/Curso%20sepsis%20grave\\_%206.pdf](http://www.uninet.edu/remi/2004/08/Curso%20sepsis%20grave_%206.pdf)> [consulta: 21 marzo 2011].
4. Mattar Y, Martínez P. Emergencia de la resistencia antibiótica debido a betalactamasas de espectro extendido (BLEE). Detección, impacto clínico y epidemiología. *Infection* 2007; 11(1):23-5. <<http://www.unicordoba.edu.co/institutos/iibt/publicaciones/blees.pdf>> [consulta: 18 febrero 2011].
5. Struelens MJ, Monnet DL, Magiorakos AP, Santos O'Connor F, Giesecke J. New Delhi metallo-beta-lactamase 1-producing *enterobacteriaceae*: emergence and response in Europe. *Euro Surveill* 2010; 15(46). <<http://hirsla.lsh.is/lsh/handle/2336/118566>> [consulta: 18 febrero 2011].
6. Anscombe Wood D. Carbapenem-resistant bacterial infections increase. <<http://news.nurse.com/article/20110328/NATIONAL01/303280003/-1/frontpage>> [consulta: 21 marzo 2011].
7. Peterson LR. Bad bugs, no drugs: No escape revisited. *Clin Infect Dis* 2009; 49(6): 992-3.
8. Muñoz JL, García Rodríguez JA. Colistimetato: un viejo antimicrobiano recuperado por nuevas evidencias científicas. *Rev Esp Quimioterap* 2005; 18(1):11-3.
9. Casellas JM. CA-MRSA: ¿Qué son? ¿Cómo diagnosticarlos? ¿Cómo tratar sus infecciones? [editorial]. *Gac Infect Microbiol Clin* 2008; 2(2):1-4. <[http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/apua-cuba/elea\\_la\\_gaceta\\_vol2\\_n2.pdf](http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/apua-cuba/elea_la_gaceta_vol2_n2.pdf)> [consulta: 18 febrero 2011].
10. Werner G, Coque TM, Hammerum AM, Hope R, Hryniewicz W, Johnson A, et al. Emergence and spread of vancomycin resistance among *enterococci* in Europe. *Eurosurveillance* 2008; 13(47). <<http://www.eurosurveillance.org/viewarticle.aspx?articleid=19046>> [consulta: 21 marzo 2011].

MEDISAN 2010; 15(5):572

Recibido: 18 de marzo de 2011  
Aprobado: 20 de marzo de 2011

**MsC. Moisés Morejón García.** Hospital Universitario "Comandante Manuel Fajardo",  
calle 24 nr 462 entre 25 y 27, Vedado, Plaza de la Revolución, La Habana, Cuba.  
Dirección electrónica: moisesm@infomed.sld.cu